

# Diuretyki w leczeniu niewydolności serca — wciąż nie wszystko wiadomo

## Diuretics in heart failure — still do not know everything

Anna Jaroszyńska<sup>1</sup>, Wojciech Brzozowski<sup>1</sup>, Andrzej Jaroszyński<sup>1–3</sup>

<sup>1</sup>Instytut Nauk Medycznych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>3</sup>Klinika Nefrologii Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach

### STRESZCZENIE

Retencja płynów jest jednym z najważniejszych problemów klinicznych chorych z niewydolnością serca (HF). Powodem większości hospitalizacji tych chorych pozostaje przewodnienie będące przyczyną występowania wielu objawów klinicznych, takich jak: duszność, obrzęki, ograniczenie wydolności fizycznej. Leczenie moczopędne stanowi jeden z podstawowych elementów terapii HF. Leki moczopędne stosuje się od kilkudziesięciu lat i wydaje się, że ich wykorzystanie nie powinno obecnie budzić żadnych wątpliwości. Okazuje się jednak, że wiedza dotycząca leczenia moczopędnego w tej trudnej klinicznie grupie pacjentów nadal jest niepełna. W artykule zawarto podstawowe informacje dotyczące stosowania leków moczopędnych u chorych z HF, natomiast dokładniej omówiono przyczyny oporności na leki moczopędne, zagadnienie łączenia diuretyków o różnych mechanizmach działania oraz alkalozę metaboliczną, będącą niedocenianym działaniem niepożądanym długotrwałego stosowania diuretyków.

*Choroby Serca i Naczyn 2016, 13 (4), 276–281*

**Słowa kluczowe:** leki moczopędne, niewydolność serca, oporność, alkalozę metaboliczną

### ABSTRACT

Fluid retention is one of the most important clinical problems in patients with heart failure (HF). The reason the majority of hospitalizations in patients with HF is overhydration which may cause a number of clinical symptoms, such as dyspnoea, oedema, limitation of physical activity. Diuretic therapy is one of the basic elements of HF therapy. Diuretics have been used for decades and it seems that their use should not wake up in the moment, no doubt. It turns out, however, that knowledge of diuretic therapy in this difficult group of patients is still incomplete. The following article discusses the basic information on the use of diuretics in patients with HF, and specifically discusses the causes of resistance to diuretics, the issue of combining diuretics with different mechanisms of action and metabolic alkalosis, which is underestimated side effect of long-term use of diuretics.

*Choroby Serca i Naczyn 2016, 13 (4), 276–281*

**Key words:** diuretics, heart failure, resistance, metabolic alkalosis

#### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Andrzej J. Jaroszyński  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Staszica 11, 20–081 Lublin  
tel. 81 532 34 43  
e-mail: jaroszynskiaj@interia.pl

## WPROWADZENIE

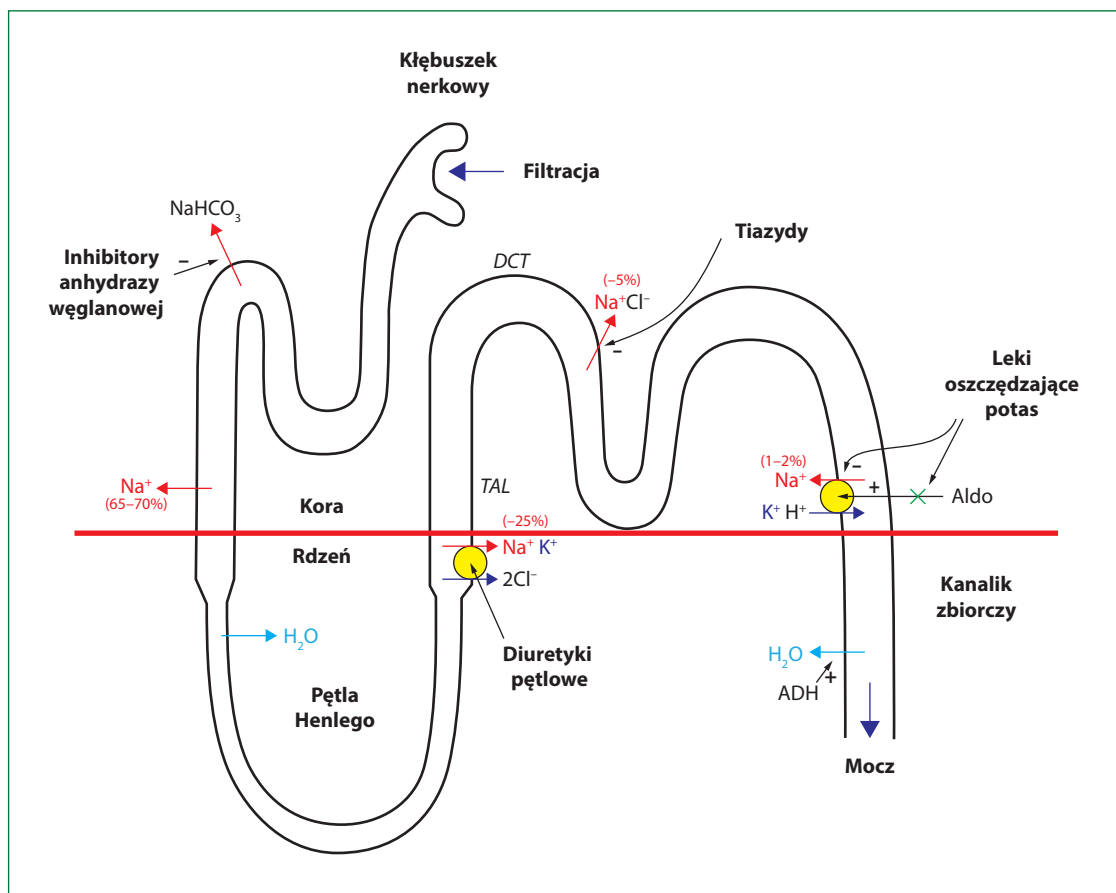
Niewydolność serca (HF, *heart failure*) stanowi jeden z najważniejszych klinicznych problemów współczesnej kardiologii. Jest obarczona dużą chorobowością, umieralnością oraz wysokimi kosztami leczenia, związanymi w znacznej mierze z częstymi i długotrwałymi hospitalizacjami. Ocenia się, że przyczyną około 90% hospitalizacji chorych z HF pozostaje retencja płynów. Leczenie moczopędne to jeden z podstawowych elementów terapii HF [1, 2]. Głównym celem leczenia diuretycznego jest przede wszystkim ograniczenie zastoiny w płucach i/lub obrzęki obwodowe. Długotrwałe podawanie diuretyków zmniejsza również obciążenie następne serca poprzez układową wazodylatację, co może się przekładać na poprawę frakcji wyrzutowej serca. Mimo powszechnego i wieloletniego stosowania leków moczopędnych wiedza dotycząca leczenia diuretycznego w tej trudnej klinicznie grupie pacjentów nadal jest niepełna [2–4]. W artykule przedstawiono podstawowe informacje na temat stosowania leków moczopędnych u chorych z HF, natomiast dokładniej

omówiono przyczyny oporności na leki moczopędne, zagadnienie łączenia diuretyków o różnych mechanizmach działania oraz alkalozę metaboliczną, będącą niedocenianym działaniem niepożądanym długotrwałego stosowania diuretyków.

## ROLA NEREK W REGULACJI GOSPODARKI SODU I WOLEMII

By lepiej wyjaśnić mechanizm działania leków moczopędnych, w poniższej części artykułu oraz na rycinie 1 przypomniano w skrócie niektóre aspekty dotyczące roli nerek w regulacji gospodarki sodowej oraz absorpcji wody.

Krew, przepływając przez znajdujące się w części korowej nerki kłębuszki nerkowe, ulega filtracji do przestrzeni Bowmana w sposób zależny głównie od sił hydrostatycznych oraz powierzchni filtracyjnej. Około 20% przepływającego przez nerki osocza ulega filtracji (frakcja filtracyjna). W początkowej części kanalik proksymalnego (PCT, *proximal convoluted tubule* — kanalik kręty I rzędu) wchłania się zwrotnie w sposób izoosmotyczny



**Rycina 1.** Mechanizm działania leków moczopędnych; TAL (*thick ascending limb*) — grube ramię wstępujące pętli Henlego; DCT (*proximal convoluted tubule*) — kanalik kręty II rzędu; Aldo — aldosteron; ADH (*antidiuretic hormone*) — hormon antydiuretyczny

65–70% sodu i związanej z nim wody. W miejscu przejścia kory w rdzeń nerki kanalik proksymalny staje się cieńszy, tworząc cienkościnną część pętli Henlego. Następnie, zbliżając się z powrotem do kory, cienkościnną część przechodzi w grube ramię wstępujące pętli Henlego (TAL, *thick ascending limb*). Ze względu na fakt, że śródmiąższ rdzenia nerki jest hiperosmotyczny, w cienkościennej części pętli Henlego woda przechodzi do śródmiąższu zgodnie z gradientem osmotycznym, co prowadzi do zagęszczenia moczu. Grube ramię wstępujące pętli Henlego nie jest przepuszczalne dla wody. Ta część nefronu jest wyposażona w kotransporter ( $\text{Na}^+$ ;  $\text{K}^+$ ;  $\text{Cl}^-$ ), który powoduje reabsorpcję sodu, potasu oraz chloru w stosunku 1:1:2. Wydajność kotransportera wynosi około 25% przesączonego ładunku sodu. Ten transporter jest blokowany przez diuretyki pętlowe. W korze nerki TAL przechodzi w kanalik kręty II rzędu (DCT, *proximal convoluted tubule*), stanowiący początek kanalik dystalnego. Ta część nefronu również jest nieprzepuszczalna dla wody, a wchłanianie zwrotne sodu i chloru odbywa się za pomocą kotransportera ( $\text{Na}^+$ ;  $\text{Cl}^-$ ). Ten transporter blokują tiazydy. Wydajność procesu wynosi 5% ładunku sodu. Następnie kanalik dystalny zbliża się do rdzenia nerki i przechodzi w kanalik zbiorczy. W obrębie końcowego odcinka kanalik dystalnego oraz w kanaliku zbiorczym znajduje się transporter powodujący reabsorpcję 1–2% sodu na zasadzie wymiany na potas oraz kation wodorowy ( $\text{Na}^+$ ;  $\text{K}^+$ ;  $\text{H}^+$ ), które są wydalone do moczu. W tym miejscu działanie wywierają leki oszczędzające potas. Wydajność opisywanego systemu transportowego zależy od podaży sodu w kanaliku dystalnym (im więcej sodu, tym intensywniejsza wymiana z potasem i wodorem) oraz od stężenia aldosteronu (zwiększone stężenie aldosteronu powoduje zwiększone wchłanianie sodu oraz wydalenie potasu i wodoru). Wreszcie w kanaliku zbiorczym wchłanianie wody zależy od hormonu antydiuretycznego [1, 5–8].

## MECHANIZM DZIAŁANIA LEKÓW MOCZOPĘDNYCH

### Leki o działaniu osmotycznym

Leki te działają w kanaliku proksymalnym, pętli Henlego oraz kanaliku zbiorczym. Nie przechodzą przez ścianę kanalik nerkowego, a jako hiperosmolarne powodują zniesienie gradientu osmotycznego między światłem kanalika i śródmiąższem nerki. Powoduje to zahamowanie zwrotnego wchłaniania wody i tym samym zwiększoną diurezę. Leki z tej grupy nie są stosowane w leczeniu moczopędnym pacjentów z HF [1, 8, 9].

### Leki zwiększające przesączanie kłębuszkowe

Preparaty z tej grupy wywierają słabe działanie moczopędne poprzez zwiększenie ukrwienia rdzenia nerki, co powoduje wzrost przesączania w kłębuszku nerkowym. Do leków z tej grupy zalicza się metyloksantyny, przede wszystkim aminofilinę, oraz niektóre preparaty ziołowe (np. kłącze perzu, ziele skrzypu, liść brzozy, owoc jałowca). Leki z tej grupy nie mają znaczenia w terapii HF [1, 8, 9].

### Inhibitory anhidrazy węglanowej

Inhibitory anhidrazy węglanowej hamują transport dwuwęglanów z PCT do śródmiąższu, co prowadzi do zwiększenia wydalania sodu i dwuwęglanów z moczem. Działanie moczopędne tych leków jest słabe, tym samym praktycznie nie znajdują one zastosowanie u chorych z HF. Ze względu na fakt, że wywierają działanie „zakwaszające”, w niektórych przypadkach mogą być podawane pacjentom leczonych przewlekle lekami moczopędnymi, u których doszło do rozwoju alkalozji metabolicznej [1, 8, 9].

### Moczopędne leki pętlowe

Moczopędne leki pętlowe hamują znajdujący się w TAL kotransporter sodowo-potasowo-chlorowy. Odpowiada on za wchłanianie 25% ładunku sodu, a leki z tej grupy są najsilniej działającymi lekami moczopędnymi. Zablockowanie kotransportera prowadzi do zwiększenia ładunku sodu w kanaliku dystalnym, zmniejszenia hipertoniczności śródmiąższu nerki oraz ograniczenia wchłaniania wody w kanaliku zbiorczym. Powoduje to zwiększenie natriurezy i diurezy. Leki te dodatkowo nasilają produkcję prostaglandyn w nerkach, co powoduje wzrost i redystrybucję przepływu krwi przez nerki. Hamując wchłanianie sodu w miejscu ich działania, diuretyki pętlowe powodują, że większa ilość sodu dociera do końcowego odcinka kanalik dystalnego, co aktywuje zlokalizowaną w tym miejscu zależną od aldosteronu pompę, która wymienia sód na potas i jon wodorowy. Efektem tego działania jest wchłanianie sodu oraz utrata potasu i wodoru, co podczas przewlekłego stosowania może być przyczyną hipopotasemii oraz alkalozji metabolicznej [1, 8, 9–11].

### Moczopędne leki tiazydowe

Moczopędne leki tiazydowe są najczęściej stosowanymi preparatami moczopędnymi. Hamują one transporter sodowo-chlorowy zlokalizowany w początkowej części kanalik dystalnego. W warunkach fizjologicznych transporter ten odpowiada za wchłanianie zwrotne około 5%

ładunku sodu. Dlatego efekt moczopędny tych leków jest słabszy niż diuretyków pętlowych. Tiazydowe leki moczopędne wywierają podobny do leków pętlowych wpływ na aktywację zależnej od aldosteronu pompy w kanalikule dystalnym, co w przypadku ich przewlekłego stosowania również może prowadzić do hipopotasemii i alkalozji metabolicznej [1, 9, 11–14].

### Leki oszczędzające potas

Leki oszczędzające potas nie działają bezpośrednio na transport sodu, są natomiast antagonistami receptora aldosteronowego zlokalizowanego w końcowej części kanalikula dystalnego (spironolakton, eplerenon) lub hamują kanały sodowe pompy zależnej od aldosteronu (amiloryd, triamteren). Powoduje to niewielkie nasilenie wydalania sodu i wody. Mechanizm zależny od aldosteronu odpowiada za wydalanie 1–2% sodu, zatem efekt moczopędny tych leków jest niewielki. Leki te przeciwdziałają hipopotasemii oraz alkalozji metabolicznej i w leczeniu moczopędnym są stosowane przede wszystkim w połączeniu z lekami pętlowymi lub tiazydami w celu przeciwdziałania hipopotasemii [8, 9, 11, 12].

### Oporność na działanie leków moczopędnych

Zmniejszona reakcja, oporność na działanie diuretyczne może wynikać z wielu przyczyn. Do najważniejszych należy zaliczyć:

- „efekt postdiuretyczny” — wzrost retencji sodu występujący w krótkim czasie po dożylnym podaniu moczopędnych leków pętlowych. Wzrost retencji sodu upośledza efekt diuretyczny i tym samym prowadzi do zmniejszenia efektywności pętlowych leków podawanych parenteralnie. Dlatego uważa się, że diuretyki pętlowe powinny być podawane w częstych wstrzyknięciach lub najlepiej w pompie infuzyjnej, co powinno ograniczyć znaczenie efektu postdiuretycznego. Wyniki badania DOSE (*Diuretic Optimization Strategies Evaluation*), w którym grupie chorych ze zdekompenowaną HF podawano furosemid w dożylnym bolusie, w pompie lub podwójnej dawce doustnej, nie potwierdziły jednak wyższości którejkolwiek z dróg podawania leków moczopędnych [1, 6, 7, 15, 16];
- efekt przełamania (*braking phenomenon*) — jeden z głównych mechanizmów oporności występujący podczas długotrwałego doustnego podawania leków moczopędnych. Dochodzi do niego w wyniku adaptacji nerek, polegającej na hipertrofii nefronów i nasileniu funkcji kanalikula dystalnego. Zwiększony

ładunek sodu docierający do kanalikula dystalnego w wyniku zastosowania leków pętlowych jest, w mechanizmie „z odbicia”, intensywnie wchłaniany zwrótnie (w miejscu działania wrażliwego na tiazydy transportera  $\text{Na}^+$ ;  $\text{Cl}^-$ ), co prowadzi do znacznego osłabienia skuteczności moczopędnych leków pętlowych. Dodatkowo względne lub bezwzględne zmniejszenie objętości krwi krążącej prowadzi do aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz aktywacji układu adrenergicznego, co dodatkowo obniża efektywność moczopędną. Adaptację należy starać się przełamać, zmieniając stosowany dotychczas lek na inny z tej grupy. Wyniki takiego postępowania są jednak niepewne [6–8];

- leki moczopędne u chorych z HF powinny być stosowane w większych dawkach niż w innych przypadkach klinicznych ze względu na fakt przesunięcia w tej grupie pacjentów krzywej dawka/odpowiedź diuretyczna w kierunku większych dawek. Dlatego często „oporność” ma charakter rzekomy — wynika ze zbyt ostrożnego dawkowania leków [1, 8].

### Furosemid czy torasemid?

Do tej pory nie przeprowadzono dużych, dobrze zaprojektowanych badań, w których porównano by skuteczność obu leków u pacjentów z HF. Wiedza dotycząca tego zagadnienia opiera się wyłącznie na wynikach relatywnie małych badań oraz różnicach w farmakokinetyce obu leków, które teoretycznie powinny się przełożyć na efektywność kliniczną. Wyniki badania o akronimie TORIC (*TOrasemide In Congestive Heart Failure*) wykazały mniej przypadków hipopotasemii, mniejszą śmiertelność oraz większą poprawę funkcji serca u chorych leczonych torasemidem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi furosemid. Sugeruje się, że może to być wynikiem lepszej biodostępności oraz dłuższego okresu półtrwania torasemidu. Do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących łącznego podawania torasemidu i furosemidu u pacjentów z opornością na leczenie moczopędne. Wydaje się jednak, że takie postępowanie nie znajduje racjonalnego uzasadnienia [17].

### Skojarzone stosowanie leków pętlowych i tiazydów

Łączne podawanie leków o działaniu pętlowym z tiazydami stanowi atrakcyjną metodę przełamania oporności na diuretyki, do której dochodzi w mechanizmie adaptacji. Leki pętlowe powodują, że zwiększony ładunek sodu dociera do kanalikula dystalnego. Zahamowanie

wchłaniania sodu w tym miejscu w następstwie działania tiazydów mogłoby spotęgować działanie moczopędne leków pętlowych i/lub przyczynić się do przełamania mechanizmów adaptacji (opisanych powyżej). W obecnej chwili brak jest jednakże wyników dobrze skonstruowanych badań dotyczących skojarzonej terapii tiazydami i lekami pętlowymi [3, 10, 14]. Dopiero pod koniec 2015 roku zarejestrowano badanie o akronimie CLOROTIC (*Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure*; clinicaltrials.gov identifier NCT01647932), którego celem jest odpowiedź na pytanie, czy blokada wchłaniania sodu w dystalnej cewce pozwoli na przełamanie oporności diuretycznej [18]. Do czasu zakończenia tego badania wydaje się, że takie połączenie może być stosowane przez krótki czas u pacjentów z opornością na dotychczasową terapię. Ryzyko wystąpienia/nasilenia powikłań podczas skojarzonego leczenia jest prawdopodobnie wyższe niż w przypadku monoterapii. Dane na ten temat są jednak ograniczone [3, 10, 18].

### Tiazydy u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Zgodnie z danymi rejestracyjnymi stosowanie tiazydów jest przeciwwskazane u chorych z szacowaną filtracją kłębuszkową (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) poniżej 40 ml/min. Zaskakujące jest, że przekonanie to oparto na opisie 2 pacjentów z bardzo niskim GFR, u których po zastosowaniu tiazidu obserwowano bardzo słabą odpowiedź diuretyczną [19]. Słaba reakcja na tiazidy u pacjentów z niskim eGFR wynika z faktu, że w miarę pogorszenia funkcji nerek zmniejsza się przesączanie tych leków i tym samym mniej tiazydów dociera do miejsca ich działania. Dopiero w przeprowadzonych w ostatnich latach badaniach wykazano, że tiazidy są podobnie skuteczne jak furosemid u chorych na przewlekłą chorobę nerek w 4.–5. stadium, pod warunkiem zastosowania większych dawek leków [1, 5, 11]. Jednak do tej pory nie zmieniono zaleceń rejestracyjnych i nadal obowiązuje zakaz podawania tiazydów chorym na przewlekłą chorobę nerek w późnym stadium.

### Możliwe powikłania stosowania diuretyków

Niekorzystne następstwa stosowania leków moczopędnych są częste i nie zawsze traktowane z właściwą uwagą. Do najważniejszych powikłań podawania diuretyków należy zaliczyć [1, 5, 8]:

- odwodnienie;
- pogorszenie funkcji nerek;

- hiponatremię;
- hipokaliemię;
- hipomagnezemię;
- hiperurykemię;
- hipokalcemię/hiperkalcemię;
- hiperglikemię;
- alkalozę metaboliczną.

Większość tych niekorzystnych działań jest bardzo dobrze znana. Poniżej omówiono jedynie alkalozę metaboliczną ze względu na fakt, że choć jest to najczęściej występujące zaburzenie gospodarki kwasowo-zasadowej u pacjentów z HF, to w tej grupie chorych jest bardzo rzadko rozpoznawane [20].

### Alkaloz metaboliczna — niedoceniane odległe powikłanie stosowania diuretyków

Obecność zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej stwierdza się u prawie połowy chorych z HF, w tym alkaloz metaboliczna (izolowana lub występująca łącznie z komponentą oddechową) dotyczy 36% pacjentów. Częstość występowania zasadowicy metabolicznej zwiększa się wraz z klasą niewydolności serca według *New York Heart Association* (NYHA) oraz, niekiedy, także intensywnością stosowania leków moczopędnych. W grupie chorych w III klasie niewydolności według NYHA izolowana alkaloz dotyczy 11% pacjentów, natomiast w IV klasie według NYHA — aż 36% [20, 21]. Najważniejszą przyczyną występowania alkaloz metabolicznej pozostaje stosowanie leków moczopędnych. Do rozwoju tego zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej prowadzi [20–24]:

- utrata chloru (wzrost reabsorpcji anionu wodorowęglanowego);
- aktywacja układu RAA towarzysząca samej HF oraz będąca następstwem podawania leków moczopędnych;
- zwiększona aktywność adrenergiczna (aktywacja wymiennika sodowo-wodorowego w kanalikule proksymalnym, aktywacja układu RAA);
- hipokaliemia (aktywacja wymiennika sodowo-potasowo-wodorowego — zwiększenie wydalenia protonu);
- zwiększony ładunek sodu w nefronie dystalnym (im więcej sodu, tym silniejsza wymiana z potasem i wodorem);
- wzrost stężenia endoteliny 1 (zwiększenie wydalenia kationów wodorowych, wzrost wchłaniania anionów dwuwęglanowych).

Powszechnie uważa się, że alkaloz metaboliczna pogarsza rokowanie pacjentów z HF. Podstawą tego poglądu jest jednak wyłącznie interpolacja wyników badań doty-



czących innych populacji pacjentów, ponieważ obecnie brakuje badań odnoszących się bezpośrednio do wpływu alkalozu na przeżycie chorych z HF. Objawy kliniczne towarzyszące alkalozie metabolicznej są następujące [20–24]:

- hipopotasemia, hipomagnezemia, hipokalcemia;
- zaburzenia rytmu serca (głównie w następstwie zaburzeń elektrolitowych);
- hipowentylacja prowadząca do hiperkapni i hipoksji;
- wazokonstrykcja (nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie mięśnia sercowego, ośrodkowego układu nerwowego);
- hipofosfatemia (głównie w alkalozie oddechowej);
- drgawki, zaburzenia świadomości (towarzyszą nasilonej zasadowicy).

W praktyce klinicznej alkalozę metaboliczną należy podejrzewać u chorych z HF, u których nie udaje się uzupełnić potasu mimo suplementacji lub prawidłową potasemię uzyskuje się, podając duże dawki preparatów zawierających potas.

Powszechnie uważa się, że interwencja terapeutyczna jest konieczna w ciągu kilku dni od rozpoznania, jeżeli pH wynosi nie mniej niż 7,50. Gdy pH ma wartość 7,60 lub więcej wymagana jest natychmiastowa hospitalizacja. Postępowanie terapeutyczne (objawowe) w zasadowicy metabolicznej polega na [20–24]:

- uzupełnieniu sodu, chloru, magnezu oraz w szczególności potasu — w przypadku pacjentów z prawidłową wolemią;
- uzupełnieniu wolemii, sodu, chloru, potasu, magnezu — w przypadku hipowolemii;
- podaniu antagonistów aldosteronu (eplerenon, spironolakton) chorym z hiper- lub normowolemią (efekt po 3–4 dniach);
- zastosowaniu acetazolamidu u pacjentów z normo- lub hiperwolemią, którzy nie odpowiedzieli na standardowe postępowanie. Dożylnie podaje się 250 mg acetazolamidu co 6 godzin (w przypadku ciężkiej alkalozu), doustnie 250 mg co 2 dzień. Acetazolamid może nasilać hipopotasemię;
- hemodializa w przypadku zagrożenia życia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Felker G., O'Connor C., Braunwald E. Loop diuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ. Heart Fail.* 2009; 2: 56–62.
2. Wu M., Chang N., Su C. i wsp. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Crit. Care* 2014; 9: 2–9.
3. Bart B., Goldsmith S., Lee K. i wsp. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 6: 1–9.
4. van Blijderveen J., Straus S., Rodenburg E. i wsp. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. *Am. J. Med.* 2014; 127: 763–771.
5. Oh S., Han S. Loop diuretics in clinical practice. *Electrolyte Blood Press.* 2015; 13: 17–21.
6. Kim G. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 595–605.
7. Neuberger G., Miller A., O'Connor C. i wsp. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am. Heart J.* 2002; 144: 31–38.
8. O'Connor M., Prowle J. Fluid overload. *Crit. Care Clin.* 2015; 31: 803–821.
9. Chung E., Meyer T. Cardiorenal syndrome: misgivings about treatment options, clarity on prognosis. *J. Card. Failure* 2015; 21: 116–118.
10. Jentzer J., DeWald T., Hernandez A. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1527–1534.
11. Dussol B., Moussi-Frances J., Morange S. i wsp. A pilot study comparing furosemide and hydrochlorothiazide in patients with hypertension and stage 4 or 5 chronic kidney disease. *J. Clin. Hypertens.* 2012; 14: 32–37.
12. Fliser D., Schröter M., Neubeck M. i wsp. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int.* 1994; 46: 482–488.
13. Dhalla I., Gomes T., Yao Z. i wsp. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 447–455.
14. Loon N., Wilcox C., Unwin R. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 1989; 36: 682–689.
15. Ellison D. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann. Intern. Med.* 1991; 114: 886–894.
16. Campbell P. Diuretic dosing in acute decompensated heart failure: lessons from DOSE. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2012; 9: 260–273.
17. Cosin J., Diez C.; TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 507–513.
18. Trullàs C., Morales-Rull J., Casado J. i wsp. Rationale and design of the "Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-Type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOTOTIC) Trial": a double-blind, randomized, placebo-controlled study to determine the effect of combined diuretic therapy (loop diuretics with thiazide-type diuretics) among patients with decompensated heart failure. *J. Card. Fail.* 2016; 22: 529–536.
19. Reubi F., Cottier P. Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation* 1961; 23: 200–210.
20. Peixoto A., Alpern R. Treatment of severe metabolic alkalosis in a patient with congestive heart failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 822–827.
21. Frangiosa A., De Santo L., Anastasio P. i wsp. Acid-base balance in heart failure. *J. Nephrol.* 2006; 19 (supl. 9): S115–S120.
22. Frangiosa A., De Santo L., De Santo N. i wsp. Acid-base state in patients after cardiac transplantation. *Am. J. Nephrol.* 2002; 22: 332–337.
23. Laski M., Sabatini S. Metabolic alkalosis, bedside and bench. *Semin. Nephrol.* 2006; 26: 404–421.
24. Gennari F., Hussain-Khan S., Segal A. An unusual case of metabolic alkalosis: a window into the pathophysiology and diagnosis of this common acid-base disturbance. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: 1130–1135.